



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1103777-6 A2



* B R P I 1 1 0 3 7 7 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/08/2011

(43) Data da Publicação: 30/07/2013

(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:

C07F 9/00

C07F 11/00

C07F 13/00

C07F 15/00

A61K 31/28

A61P 33/02

(54) Título: PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE DITIOCARBAZATOS, COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS

(73) Titular(es): FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO FAPESP, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) Inventor(es): ADRIANO DEFINI ANDRICOPULO, ANDRÉ GUSTAVO DE ARAUJO FERNANDES, JEAN JARLEY NOGUEIRA DA SILVA, PEDRO IVO DA SILVA MAIA, VICTOR MARCELO DEFLON

(57) Resumo: PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE DITIOCARBAZATOS, COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS. A presente invenção destina-se a processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos, complexos de coordenação contendo metais de transição, tais como: do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)r]$, sendo M, preferencialmente, platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio, $n = 0, 1$ ou 2 , $q = 0$ ou 1 , $p = 0$ ou 1 , $m = 0$ ou 1 , $r = 0$ ou 1 , X = haletos e L = ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 , e composições farmacêuticas e/ou veterinárias contendo os ditos complexos de coordenação. Adicionalmente, o presente pedido trata dos usos dos compostos do tipo ditiocarbazatos H_2L1 e H_2L2 e seus complexos de coordenação na preparação de medicamentos, indicados como agentes quimioprolifáticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

“PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE DITIOCARBAZATOS, COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS”

5

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção destina-se a processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos, complexos de coordenação contendo metais de transição, tais como: do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo M, preferencialmente, platina, 10 paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio, $n = 0, 1$ ou 2 ; $q = 0$ ou 1 , $p = 0$ ou 1 , $m = 0$ ou 1 , $r = 0$ ou 1 , X = haletos e L = ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 , e composições farmacêuticas e/ou veterinárias contendo os ditos complexos de coordenação. Adicionalmente, o presente pedido trata dos usos dos compostos do tipo 15 ditiocarbazatos H_2L1 e H_2L2 e seus complexos de coordenação na preparação de medicamentos, indicados como agentes quimioprolifáticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

20

A doença de Chagas continua sendo uma das maiores causas de mortalidade na América Latina, apesar de decorridos um século desde a descoberta do protozoário-parasito *Trypanosoma cruzi*, seu agente causador, por Carlos Chagas.

25

Atualmente, esta moléstia preocupa também autoridades de países europeus e da América do norte desde que a “American Red Cross” publicou em um recente trabalho que 1 em cada 4.655 doadores de sangue confirmaram ser soro positivo para *T. cruzi*.

Vários compostos já foram testados contra o parasito, contudo, até hoje, nenhum se mostrou adequado para o tratamento da

doença de Chagas.

O único composto clinicamente utilizado na terapia é o Benznidazol (Bz), N-benzil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida, princípio ativo presente nos medicamentos Rochagan®, Radanil® ou Ragonil®. Contudo, apesar de amplamente utilizado, este composto apresenta sérios efeitos colaterais, tais como: anorexia, dermatotoxicidade, desordens digestivas, alergia dermatopática, genotoxicidade, entre outros. Além dos efeitos colaterais, diversas cepas de *T. cruzi*, tais como Y, Colombiana, CS-28 e VL-10, são naturalmente resistentes ao Bz o que limita ainda mais o seu uso.

Quando administrado durante a fase aguda, o Benznidazol (Bz) cura cerca de 50 a 70% dos pacientes. Contudo, uma mínima taxa de cura foi observada em pacientes cronicamente infectados e tratados com o Bz por até dez anos. Devido à limitação da droga em uso, somado ao complexo ciclo de vida do parasito, a doença de Chagas é ainda hoje considerada incurável.

O violeta de genciana (GV) N-[4-[bis[4-(dimetilamino)-metileno]-fenil]-2,5-ciclohexadien-ilideno]-N-(cloreto de metilmetanamínio) é um corante usado para o tratamento preventivo nos bancos de sangue. A dose recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a esterilização de sangue infectado é de 0,6 mmol/ml de sangue (600 µM) durante 24 horas a 4°C. Embora eficiente, a violeta de genciana tem restrições ao uso, pois além de deixar o sangue tratado com coloração azul causa o surgimento de manchas no receptor. Além disso, sua eficácia só é comprovada se o sangue infectado for incubado por 24 horas, o que limita sua aplicação em caso de transfusões emergenciais.

A miocardite em pacientes cronicamente infectados com a moléstia é responsável pela falência do coração e outras complicações

cardíacas. Cerca de 20-30% dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem diversas manifestações cardíacas, tais como cardiomiopatia ou arritmias que podem levar além da falência do coração a complicações digestivas. Assim, a busca por moléculas bioativas capazes de eliminar as formas intracelulares do *T. cruzi* no tecido miocárdio é também de grande interesse. Ainda, existe o fato do Bz não eliminar completamente o parasito no tecido cardíaco cronicamente infectado. Portanto, a busca por novos fármacos para tratar pacientes chagásicos é ainda hoje uma necessidade emergencial.

Uma das estratégias na busca de novos fármacos para combater a doença de Chagas é o planejamento de compostos capazes de inativar uma determinada via metabólica do parasito. Esta estratégia é extremamente conveniente, pois uma molécula que possua especificidade para uma determinada enzima do parasito, não sendo capaz de inibir análogos enzimáticos em hospedeiros vertebrados, como por exemplo, em humanos, poderia resultar num fármaco com alta eficiência e baixos efeitos colaterais.

Com os avanços da biologia molecular, sabe-se que as formas infectivas do *T. cruzi* são altamente dependentes da via glicolítica para a produção de energia e, assim, as enzimas desta via metabólica são alvos enzimáticos promissores para o planejamento de moléculas capazes de inibi-las. Uma destas enzimas é a GAPDH e, compostos capazes de inativar esta enzima se tornam potenciais pró-fármacos.

A patente americana US 3.458.638 trata de composições fungicidas e bactericidas com baixa toxicidade pelo fato de conter complexos de zinco com ditiocarbazatos coordenados monodentados, S-doadores, ao centro metálico e seu uso no campo da agricultura.

A publicação internacional WO 85/04333 refere-se à composições biocidas particularmente contendo tiosemicarbazonas,

tionocarbazato e/ou ditiocarbazato e seus complexos formados pela reação com compostos de metais Cu, Zn, Mn, Fe, Ca, Mg, Al, Sn e Ti para uso como fungicida e/ou bactericida.

5 O pedido de patente US 2008279770 provê métodos de obtenção de complexos metálicos de ligantes tetratiol, complexos radiofármacos ^{188}Re e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - emissores de radiação beta e gama, respectivamente, e seu uso como fármacos radioativos na medicina nuclear, em particular, no diagnóstico em terapia endoradionuclídeo.

10 As patentes americanas US 4.584.392 e US 4.673.754 descrevem complexos (*cis*-platina ou *cis*-paládio) de coordenação planar do tipo $(\text{M(II)LL}')^{++}$, sendo L e L' uma amônia ou uma amina primária. Ainda, estes pedidos de patente reivindicam composições liofilizadas contendo os complexos da invenção indicadas como agentes antitumorais (células mamárias) e anti-*T. brucei*.

15 O pedido de patente americano US 2002/0048549 destina-se a heterocomplexos de metais de transição radioativos contendo grupo nitrido (N^{3-}) com fórmula $[\text{MN(X)(Y)}]$, onde o metal de transição radioativo pode ser tecnécio ou rênio, N é um átomo de nitrogênio, X é um composto com uma difosfina ou diarsênio, e Y é um ligante bidentado.

20 O pedido de patente US 2005/0008568 refere-se a complexos de rênio(III) e tecnécio(III) correspondentes à fórmula $[\text{M(R}^1\text{CS}_3)_2\text{L}]$, onde M é Tc ou Re, R^1 representa um grupo alquila, cicloalquila ou arila os quais podem estar não substituídos ou substituídos por grupos hidroxila, alquila, alcóxi ou por átomos de halogênios, e L sendo um ligante
25 ditiolato, preferencialmente ditiocarbamatos, isótopos radioativos utilizados como produto radiofarmacêutico adequado para diagnóstico e terapia de câncer.

Semicarbazonas, tiosemicarbazonas e ditiocarbazatos são classes importantes de compostos que há muito tempo atraem a atenção

da química medicinal.

Semicarbazonas se diferem das tiosemicarbazonas somente pela troca de um átomo de enxofre por um átomo de oxigênio. Enquanto que as tiosemicarbazonas se diferem pela troca do átomo de nitrogênio por um segundo átomo de enxofre e pela presença de um grupo R extra em relação aos ditiocarbazatos. Apesar das semelhanças, estas são duas classes diferentes de compostos que podem apresentar propriedades biológicas totalmente diferentes.

Ditiocarbamatos, por outro lado, apesar da semelhança na nomenclatura, apresentam estrutura bastante diferente daquela exibida pelos compostos ditiocarbazatos.

Diante de todo o exposto, a Depositante desenvolveu um processo de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos contendo a estrutura H_2L , complexos de coordenação contendo metais de transição que agem como inibidor específico da GAPDH (cys166).

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra os isômeros dos compostos ditiocarbazatos do tipo H_2L , quando em solução. Sendo R^1 , R^2 e R^3 representam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila ou arila, substituídos por pelo menos um grupo escolhido entre hidróxi, carbóxi, amino, amido, mercapto e nitrosila; R' representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um radical alcóxi, carbóxi, amino, amido ou nitro.

A figura 2 mostra uma estrutura cristalográfica contendo a disposição espacial de cada átomo que compõe o composto $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$, onde L representa $(L1)^{2-}$, M representa um átomo de paládio, o número de ligantes oxo ($n = 0$) e o haleto X ($p = 0$) também é igual à zero.

A figura 3 mostra uma estrutura cristalográfica contendo a disposição espacial de cada átomo que compõe o composto

$[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$, onde L representa $(L1)^{2-}$, M representa um átomo de rênio, o número de ligantes oxo ($n = 1$) e o haleto X é um átomo de cloro ($p = 1$).

A figura 4 mostra a estrutura cristalográfica contendo a disposição espacial de cada átomo que compõe o composto $[M(O)_n(L1)(HL1)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo M igual a molibdênio [número de ligantes oxo $n = 2$, $q = 0$, e $RO(H) =$ álcool ($m = 1$ e $r = 1$)], onde L representa $(L1)^{2-}$.

A figura 5 apresenta a estrutura cristalográfica contendo a disposição espacial de cada átomo que compõe o composto $[M(O)_n(L1)(HL1)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo, M igual a vanádio [número de ligantes oxo $n = 1$, $q = 0$, e $RO =$ alcóxido ($m = 0$ e $r = 1$)], onde L representa $(L1)^{2-}$.

A figura 6 apresenta a estrutura cristalográfica contendo a disposição espacial de cada átomo que compõe o composto $[M(O)_n(L1)(HL1)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo, M igual a rênio [número de ligantes oxo $n = 1$, $q = 1$, e $r = 0$], onde L representa $(L1)^{2-}$.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção destina-se a processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos, complexos de coordenação contendo metais de transição, tais como: do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo M, preferencialmente, platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio, $n = 0, 1$ ou 2 , $q = 0$ ou 1 , $p = 0$ ou 1 , $m = 0$ ou 1 , $r = 0$ ou 1 , X = haletos e L = ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 , e composições farmacêuticas e/ou veterinárias contendo os ditos complexos de coordenação. Adicionalmente, o presente pedido trata dos usos dos compostos do tipo ditiocarbazatos H_2L1 e H_2L2 e seus complexos de coordenação na preparação de medicamentos, indicados como agentes quimioprolifáticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no

tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

Em uma primeira realização o presente pedido de patente refere-se a processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos através das etapas de (a) dissolver total ou parcialmente o precursor metálico, variável conforme o metal, como descrito adiante, em acetonitrila ou CH_2Cl_2 ; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ em acetonitrila ou diclorometano adicionando a solução da etapa (a); (c) agitar à temperatura ambiente e adicionar trietilamina; (d) agitar por 4 horas à temperatura ambiente ou manter a solução sob refluxo por 2 horas; (e) evaporar a solução em temperatura ambiente por 3 a 4 dias para a obtenção dos cristais; (f) filtrar os cristais e lavar com metanol e/ou n-hexano e (g) secar a vácuo.

Em uma incorporação particular, o processo de obtenção de complexos de coordenação, sendo M platina, pode ser realizado através das etapas de (a) dissolver 0,080 g (0,1 mmol) $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ em 10 mL de CH_2Cl_2 ; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,1 mmol) em 10 mL de acetonitrila e adicionar a solução (a); (c) agitar por 10 minutos a temperatura ambiente e adicionar 4 gotas (cerca de 1 mL) de trietilamina; (d) agitar por 4 horas a temperatura ambiente; (e) evaporar a solução a temperatura ambiente por um período de 3-4 dias para obtenção de cristais amarelos ou marrons; (f) filtrar os cristais lavando com metanol gelado e n-hexano e (g) secar a vácuo.

Em outra modalidade, o processo de obtenção dos complexos de coordenação, sendo M paládio, pode ocorrer através das etapas de (a) dissolver parcialmente 0,140 g (0,2 mmol) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ em 10 mL de acetonitrila; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,2 mmol) em 10 mL de diclorometano e adicionar a solução (a); (c) agitar por 10 minutos a temperatura ambiente e adicionar 4 gotas (cerca de 1 mL) de trietilamina; (d) manter a solução sob refluxo por 2 horas; (e) evaporar a solução a temperatura ambiente

por um período de 3-4 dias para obtenção de cristais laranja; (f) filtrar os cristais lavando com *n*-hexano e (g) secar a vácuo.

Em outra modalidade, o processo de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{ReO}(\text{L1})\text{X}(\text{PPh}_3)]$, sendo X haletos, efetua-se através das etapas de (a) dissolver $[\text{ReOX}_3(\text{PPh}_3)_2]$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL); (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) e adicionar à solução da etapa (a); (c) refluxar por 4 horas; (d) resfriar e adicionar 10 mL de *n*-hexano e estocar à -5°C por um período de uma semana para obtenção de cristais roxos ou vermelhos; (e) filtrar os cristais e lavar com *n*-hexano e (f) secar a vácuo.

Em outro procedimento, o processo de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{M}(\text{O})_n(\text{L1}(\text{RO}(\text{H})_m)_r)]$ ($\text{M} = \text{V}$ ou Mo ; $n = 1$ ou 2 , $m = 0$ ou 1 e $r = 1$) efetua-se através das etapas de (a) dissolver $[\text{M}(\text{O})_n(\text{acac})_2]$ ($\text{M} = \text{Mo}$, $n = 2$ ou $\text{M} = \text{V}$, $n = 1$) (0,5 mmol) no álcool desejado (20 mL); (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,5 mmol) no mesmo álcool utilizado na etapa (a) (10 mL) e adicionar à solução da etapa (a); (c) refluxar por 1 hora; (d) resfriar e evaporar lentamente à temperatura ambiente para formação de cristais escuros (e) filtrar os cristais e lavar com *n*-hexano e (f) secar a vácuo.

Em outra incorporação, os processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{ReO}(\text{L1})(\text{HL1})]$ realizam-se através das etapas de (a) dissolver $\text{NBu}_4[\text{ReOCl}_4]$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL); (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,2 mmol) em MeOH (20 mL) ou em mistura de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 1:1 (20 mL) e adicionar à solução (a); (c) agitar à temperatura ambiente por 10 a 30 minutos; (d) evaporar a solução à temperatura ambiente por um período de 1-2 dias para obtenção de cristais vermelhos; (e) filtrar os cristais e lavar com metanol gelado e *n*-hexano e (f) secar a vácuo.

Em uma segunda realização, a presente invenção provê

complexos de coordenação contendo metais de transição, tais como: do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo M, preferencialmente, platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio, $n = 0, 1$ ou 2 , $q = 0$ ou 1 , $p = 0$ ou 1 , $m = 0$ ou 1 , $r = 0$ ou 1 , $X =$ haletos e $L =$ ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 .

Os complexos de coordenação contêm metais de transição cujos orbitais d são parcialmente preenchidos no estado de oxidação convencional do metal em questão. Tais metais podem ser Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Tc, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb, Zn, V, Ti, Cr, suas combinações, porém não se limitando a estes.

Tais complexos de coordenação contendo os metais de transição apresentam baixa toxicidade.

Como características particulares, os complexos do presente pedido de patente são constituídos por ditiocarbazatos complexados, quelados de forma tridentada O,N,S -doadora e dianiônica. Para os complexos do tipo $[ReO(L1)(HL1)]$, além da forma acima representada por $(L1)^{2-}$, um segundo ligante, representado por $(HL1)^{1-}$, que se coordena em modo bidentado monoaniônico.

Em particular, os complexos de coordenação contendo rênio como metal de transição refere-se ao isótopo não radioativo ^{185}Re . Adicionalmente, os complexos referidos neste pedido de patente também podem se apresentar como isótopos não radioativos de cada metal.

Em uma terceira realização, a atual invenção propõe composições farmacêuticas e/ou veterinárias contendo os ditos complexos de coordenação e veículos e/ou excipientes aceitáveis.

As composições da atual invenção contendo o ligante H_2L1 e/ou seus derivados contendo metal de transição podem ainda estar em sua forma ciclizada ou não, com diferentes modos de coordenação, como monodentado, bidentado e/ou tridentado e com diferentes cargas, por

exemplo, neutro, monoaniônico ou dianiônico.

As composições farmacêuticas e/ou veterinárias podem ser utilizadas em diversas formas de administração e formulações farmacêuticas e veterinárias, como, por exemplo, formas farmacêuticas
5 sólidas, tais como: pós, granulados e/ou cápsulas, por exemplo, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos de liberação lenta, programada e/ou prolongada, comprimidos e granulados efervescentes, cápsulas contendo pellets, drágeas, saches, supositórios, formas líquidas: como, enxaguatórios bucais, gotas, soluções, xaropes, suspensões,
10 emulsões, formas semi-sólidas, pomadas, pastas, cremes e/ou géis, cremes, pomadas, formas gasosas: aerossóis, nebulizadores, inaladores e/ou formas liofilizadas.

Em uma quarta realização, a presente invenção trata dos usos dos compostos do tipo ditiocarbazatos H_2L e seus complexos de
15 coordenação na preparação de medicamentos, indicados como agentes quimioprolifáticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

Particularmente, as formulações contendo compostos do tipo
20 ditiocarbazatos H_2L e seus complexos de coordenação da invenção são eficazes contra a forma amastigota do *T. cruzi*.

ENSAIOS/TESTES

Os complexos da presente invenção foram testados *in vitro* e sua eficácia foi comprovada através da avaliação da atividade tripanocida
25 e antiproliferativa. Esta avaliação foi primeiramente realizada por verificação da porcentagem da morte das formas tripomastigotas sanguíneas da cepa Tulahuen de *T. cruzi*.

Os parasitos foram isolados no pico parasitêmico de camundongos infectados e os ensaios biológicos foram realizados em

microplacas de titulação (200 microlitros), contendo aproximadamente $1,0 \times 10^6$ formas de *T. cruzi* em cada mililitro de sangue infectado. As concentrações de Bz e dos compostos e/ou complexos da invenção variaram entre 30 e 1000 micromolar. Após a adição dos compostos e/ou complexos, o sangue infectado foi incubado a 37°C durante períodos de 1, 4 ou 24 horas. Após o respectivo período, o número de parasitos móveis, sobreviventes à ação dos compostos, foi contado em microscópio óptico e comparado com um grupo controle negativo (sangue infectado sem adição de qualquer droga). Com estes resultados foram realizados os cálculos referentes à determinação da porcentagem de morte.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados da atividade antiproliferativa in vitro sobre as formas epimastigotas do *T. cruzi* (extracelulares) de alguns representantes de H₂L e de alguns derivados de Pd e Pt contra o parasito em comparação com o Bz. A atividade antiproliferativa é expressa como a porcentagem da inibição do crescimento do *T. cruzi* em uma dada concentração. Os valores de IC₅₀^{epi} correspondem a 50% de atividade antiproliferativa após 72 horas de incubação a 28°C, Bz, Benznidazol, n = 3-5, p < 0.05.

20

TABELA 1

Compostos	R¹	R²	R³	IC₅₀^{epi} (μM)
H ₂ L1 ^a	benzil	metil	fenil	15,0
H ₂ L1 ^b	4-nitrobenzil	metil	fenil	35,6
H ₂ L2 ^a	benzil	metil	—	117,8
H ₂ L2 ^b	4-nitrobenzil	metil	—	121,5
[Pt(L1 ^a)(PPh ₃)] (5)	Benzil	metil	fenil	156,5
[Pd(L1 ^a)(PPh ₃)] (6)	Benzil	metil	fenil	257,2
[Pt(L1 ^b)(PPh ₃)] (7)	4-nitrobenzil	metil	fenil	135,6

[Pd(L1 ^b)(PPh ₃)] (8)	4-nitrobenzil	metil	fenil	>500
[Pt(L2 ^a)(PPh ₃)] (1)	Benzil	metil	—	145,9
[Pd(L2 ^a)(PPh ₃)] (2)	Benzil	metil	—	189,7
[Pt(L2 ^b)(PPh ₃)] (3)	4-nitrobenzil	metil	—	101,4
[Pd(L2 ^b)(PPh ₃)] (4)	4-nitrobenzil	metil	—	214,5
Bz	—	—	—	1.800

A Tabela 2 apresenta os resultados da atividade tripanocida *in vitro* sobre as formas amastigotas do *T. cruzi* (intracelulares) de alguns representantes de H₂L bem como de alguns derivados de Pd, Pt e Re contra o parasito em comparação com o Bz. A atividade tripanocida é expressa como a porcentagem do número de formas amastigotas lisadas comparadas com o controle negativo. Os valores de IC₅₀^{ama} correspondem a 50% de atividade tripanocida após 72 h de incubação a 37°C, Bz, Benznidazol, n = 2-4, p < 0,05.

TABELA 2

Compostos	R¹	R²	R³	IC₅₀^{ama} (μM)
H ₂ L1 ^a	benzil	metil	fenil	0,6
H ₂ L1 ^b	4-nitrobenzil	metil	fenil	9,6
H ₂ L2 ^a	benzil	metil	—	69,3
H ₂ L2 ^b	4-nitrobenzil	metil	—	41,2
[Pt(L1 ^a)(PPh ₃)] (5)	benzil	metil	fenil	18,4
[Pd(L1 ^a)(PPh ₃)] (6)	benzil	metil	fenil	13,2
[Pt(L1 ^b)(PPh ₃)] (7)	4-nitrobenzil	metil	fenil	16,9
[Pd(L1 ^b)(PPh ₃)] (8)	4-nitrobenzil	metil	fenil	15,1
[Pt(L2 ^a)(PPh ₃)] (1)	benzil	metil	—	7,8
[Pd(L2 ^a)(PPh ₃)] (2)	benzil	metil	—	11,5
[Pt(L2 ^b)(PPh ₃)] (3)	4-nitrobenzil	metil	—	16,1
[Pd(L2 ^b)(PPh ₃)] (4)	4-nitrobenzil	metil	—	18,7

Bz	—	—	—	2,5
[ReO(L1 ^a)Cl(PPh ₃)]	benzil	metil	fenil	4.5
[ReO(L1 ^a)Br(PPh ₃)]	benzil	metil	fenil	12.5
[ReO(L1 ^b)Cl(PPh ₃)]	4-nitrobenzil	metil	fenil	>50
Bz	—	—	—	2,3

Estes compostos foram capazes de matar as diferentes formas do *T. cruzi* provenientes da cultura celular e dos camundongos infectados. Além disso, para os compostos e complexos da invenção não foram observados quaisquer efeitos tóxicos agudos sobre fibroblastos humanos.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE DITIOCARBAZATOS, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de (a) dissolver total ou parcialmente o precursor metálico em acetonitrila ou CH_2Cl_2 ; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ em acetonitrila ou diclorometano adicionando a solução da etapa (a); (c) agitar à temperatura ambiente e adicionar trietilamina; (d) agitar por 4 horas à temperatura ambiente ou manter a solução sob refluxo por 2 horas; (e) evaporar a solução em temperatura ambiente por 3 a 4 dias para a obtenção dos cristais; (f) filtrar os cristais e lavar com metanol e/ou n-hexano e (g) secar a vácuo.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do precursor metálico compreender platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio.

3. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato do complexo de coordenação contendo, particularmente, M como composto platina, compreender as etapas de (a) dissolver 0,080 g (0,1 mmol) $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ em 10 mL de CH_2Cl_2 ; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,1 mmol) em 10 mL de acetonitrila e adicionar a solução (a); (c) agitar por 10 minutos a temperatura ambiente e adicionar 4 gotas (cerca de 1 mL) de trietilamina; (d) agitar por 4 horas a temperatura ambiente; (e) evaporar a solução a temperatura ambiente por um período de 3-4 dias para obtenção de cristais amarelos ou marrons; (f) filtrar os cristais lavando com metanol gelado e n-hexano e (g) secar a vácuo.

4. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato do complexo de coordenação contendo, particularmente, M como composto paládio, compreender as etapas de (a) dissolver parcialmente 0,140 g (0,2 mmol) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ em 10 mL de acetonitrila; (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,2 mmol) em 10 mL de diclorometano e

adicionar a solução (a); (c) agitar por 10 minutos a temperatura ambiente e adicionar 4 gotas (cerca de 1 mL) de trietilamina; (d) manter a solução sob refluxo por 2 horas; (e) evaporar a solução a temperatura ambiente por um período de 3-4 dias para obtenção de cristais laranja; (f) filtrar os cristais lavando com n-hexano e (g) secar a vácuo.

5 5. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato dos complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{ReO}(\text{L1})\text{X}(\text{PPh}_3)]$ contendo X como haletos, compreender as etapas de (a) dissolver $[\text{ReOX}_3(\text{PPh}_3)_2]$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL); (b) 10 dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) e adicionar à solução da etapa (a); (c) refluxar por 4 horas; (d) resfriar e adicionar 10 mL de n-hexano e estocar à -5°C por um período de uma semana para obtenção de cristais roxos ou vermelhos; (e) filtrar os cristais e lavar com n-hexano e (f) secar a vácuo.

15 6. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato dos complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{M}(\text{O})_n(\text{L1})(\text{RO}(\text{H})_m)_r]$, sendo $\text{M} = \text{V}$ ou Mo ; $n = 1$ ou 2 , $m = 0$ ou 1 e $r = 1$ compreender as etapas de (a) dissolver $[\text{M}(\text{O})_n(\text{acac})_2]$ ($\text{M} = \text{Mo}$, $n = 2$ ou $\text{M} = \text{V}$, $n = 1$) (0,5 mmol) no álcool desejado (20 mL); (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ 20 (0,5 mmol) no mesmo álcool utilizado na etapa (a) (10 mL) e adicionar à solução da etapa (a); (c) refluxar por 1 hora ; (d) resfriar e evaporar lentamente à temperatura ambiente para formação de cristais escuros (e) filtrar os cristais e lavar com n-hexano e (f) secar a vácuo.

25 7. PROCESSO, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato dos complexos de coordenação de ditiocarbazatos do tipo $[\text{ReO}(\text{L1})(\text{HL1})]$ compreender as etapas de (a) dissolver $\text{NBu}_4[\text{ReOCl}_4]$ (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL); (b) dissolver $\text{H}_2\text{L1}$ (0,2 mmol) em MeOH (20 mL) ou em mistura de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - 1:1 (20 mL) e adicionar à solução (a); (c) agitar à temperatura ambiente por 10 a 30

minutos; (d) evaporar a solução à temperatura ambiente por um período de 1-2 dias para obtenção de cristais vermelhos; (e) filtrar os cristais e lavar com metanol gelado e n-hexano e (f) secar a vácuo.

8. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO
5 METAIS DE TRANSIÇÃO do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)_r]$, caracterizado pelo fato de M compreender, preferencialmente, platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio.

9. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de n compreender 0, 1 ou 2.

10 10. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de q compreender 0 ou 1.

11. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de p compreender 0 ou 1.

12. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a
15 reivindicação 8, caracterizado pelo fato de m compreender 0 ou 1.

13. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de r compreender 0 ou 1.

14. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de X compreender haletos e L
20 sendo ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 .

15. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com as reivindicações 8 a 14, caracterizado pelo fato dos metais de transição compreenderem orbitais *d* parcialmente preenchidos no estado de
25 oxidação convencional do metal.

16. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato dos metais compreenderem Co, Pt, Fe, Os, Ir, W, Re, Tc, Cr, Mo, Mn, Ni, Rh, Pd, Nb, Zn, V, Ti, Cr e/ou suas combinações.

17. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com as reivindicações 8 a 16, caracterizado pelo fato dos metais de transição compreenderem baixa toxicidade.

18. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com as
5 reivindicações 8 a 17, caracterizado pelo fato de compreender ditiocarbazatos complexados, quelados de forma tridentada O,N,S-doadora e dianiônica.

19. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato dos complexos do tipo
10 $[\text{ReO}(\text{L1})(\text{HL1})]$, compreenderem particularmente um segundo ligante, representado por $(\text{HL1})^{1-}$, que se coordena em modo bidentado monoaniônico.

20. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com as reivindicações 8 a 19, caracterizado pelo fato dos metais dos complexos
15 de coordenação compreenderem isótopos não-radioativos.

21. COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato do complexo contendo rênio, como metal de transição, compreender o isótopo não-radioativo, tal como, ^{185}Re .

22. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E/OU
20 VETERINÁRIAS, caracterizado pelo fato de compreender os compostos $\text{H}_2\text{L1}$ E $\text{H}_2\text{L2}$ e seus complexos de coordenação e veículos e/ou excipientes aceitáveis.

23. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 22,
25 caracterizado pelo fato das composições farmacêuticas e/ou veterinárias compreenderem formas farmacêuticas sólidas, tais como: pós, granulados e/ou cápsulas, por exemplo, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos de liberação lenta, programada e/ou prolongada, comprimidos e granulados efervescentes, cápsulas contendo

pellets, drágeas, saches, supositórios; formas líquidas: como, enxaguatórios bucais, gotas, soluções, xaropes, suspensões, emulsões; formas semi-sólidas, pomadas, pastas, cremes e/ou géis, cremes, pomadas; formas gasosas: aerossóis, nebulizadores, inaladores e/ou
5 formas liofilizadas.

24. COMPOSIÇÕES, de acordo com as reivindicações 22 e 23, caracterizado pelo fato da composição contendo, particularmente, o ligante H₂L1 e/ou seus derivados compreenderem ainda a forma ciclizada ou não, com diferentes modos de coordenação, como monodentado,
10 bidentado e/ou tridentado e com diferentes cargas, por exemplo, neutro, monoaniônico ou dianiônico.

25. COMPOSIÇÕES, de acordo com as reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de compreender compostos do tipo ditiocarbazatos H₂L1 e H₂L2 e seus complexos de coordenação para o uso
15 na inibição do crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

26. USOS DOS COMPOSTOS DO TIPO DITIOCARBAZATOS H₂L1 E H₂L2 E SEUS COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO, caracterizado pelo fato de compreender a preparação
20 de medicamentos, indicados como agentes quimioprofiláticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.

27. USO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de serem eficazes contra a forma amastigota do *T. cruzi*.

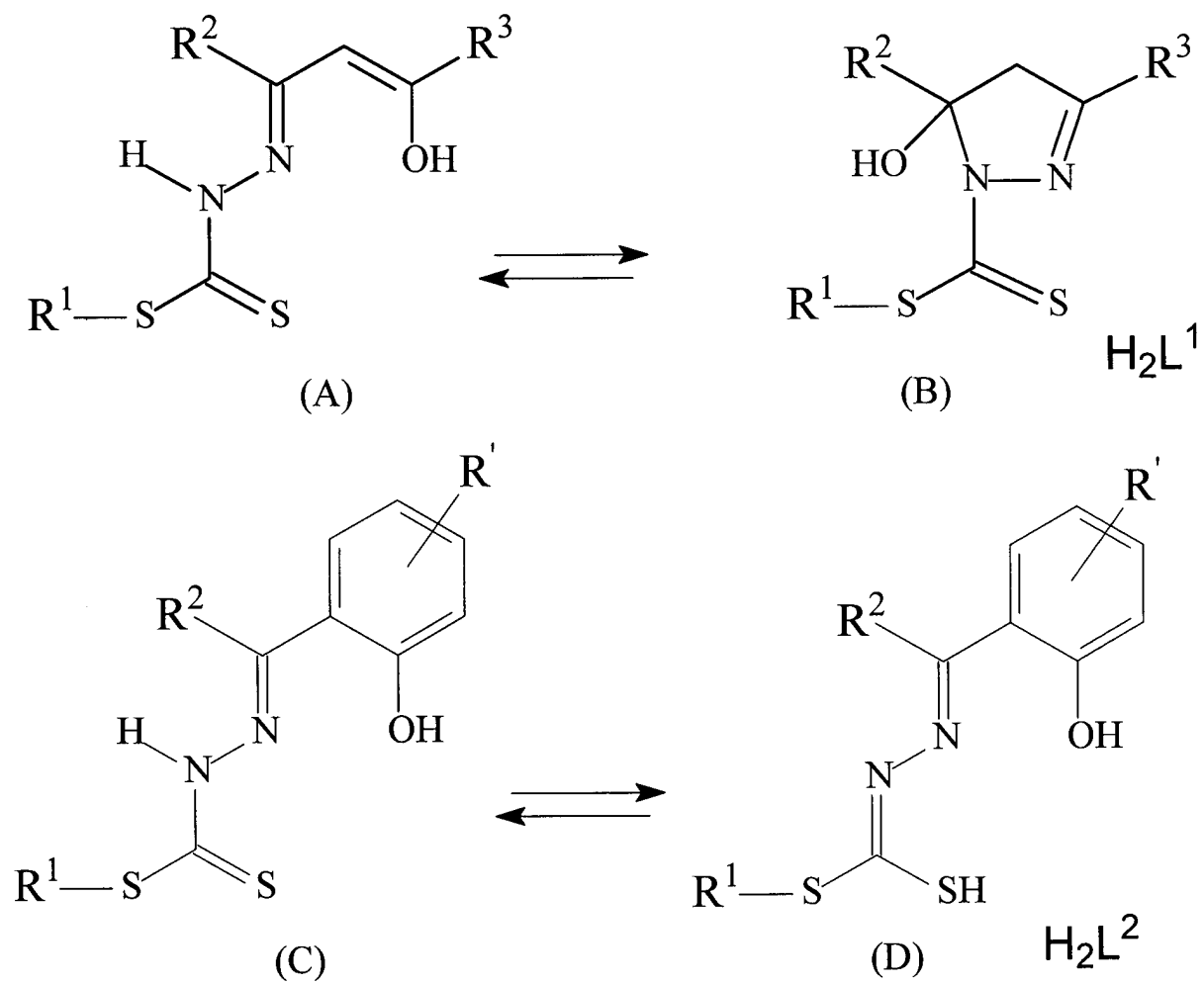
FIGURA 1

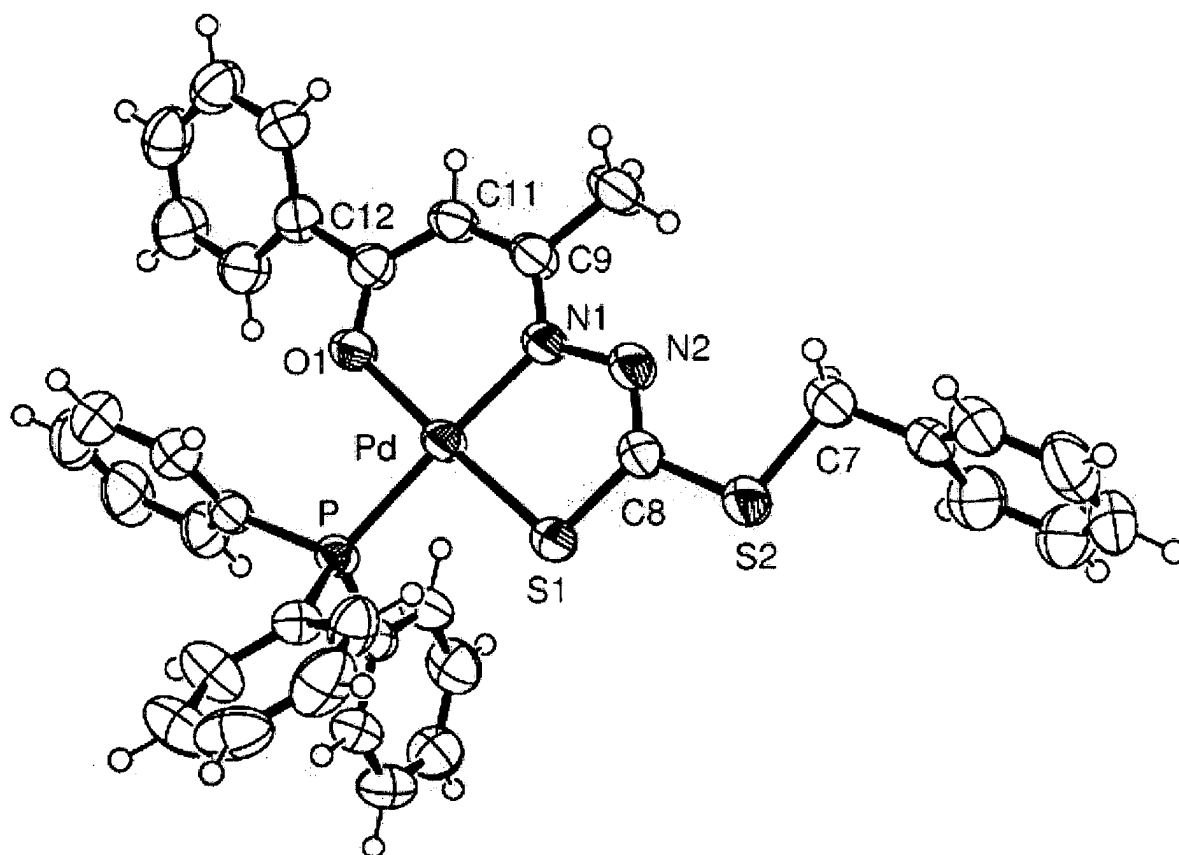
FIGURA 2

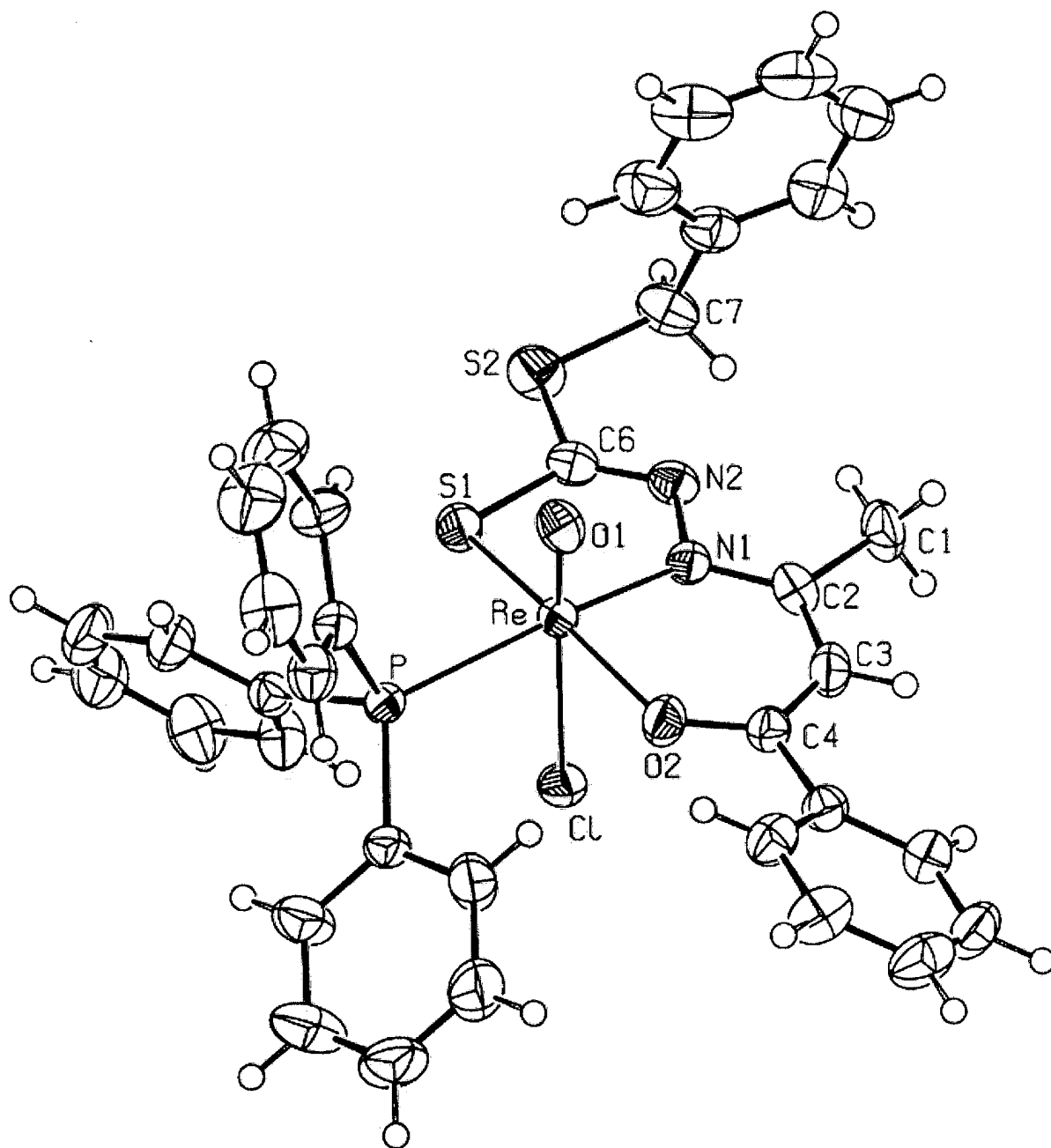
FIGURA 3

FIGURA 4

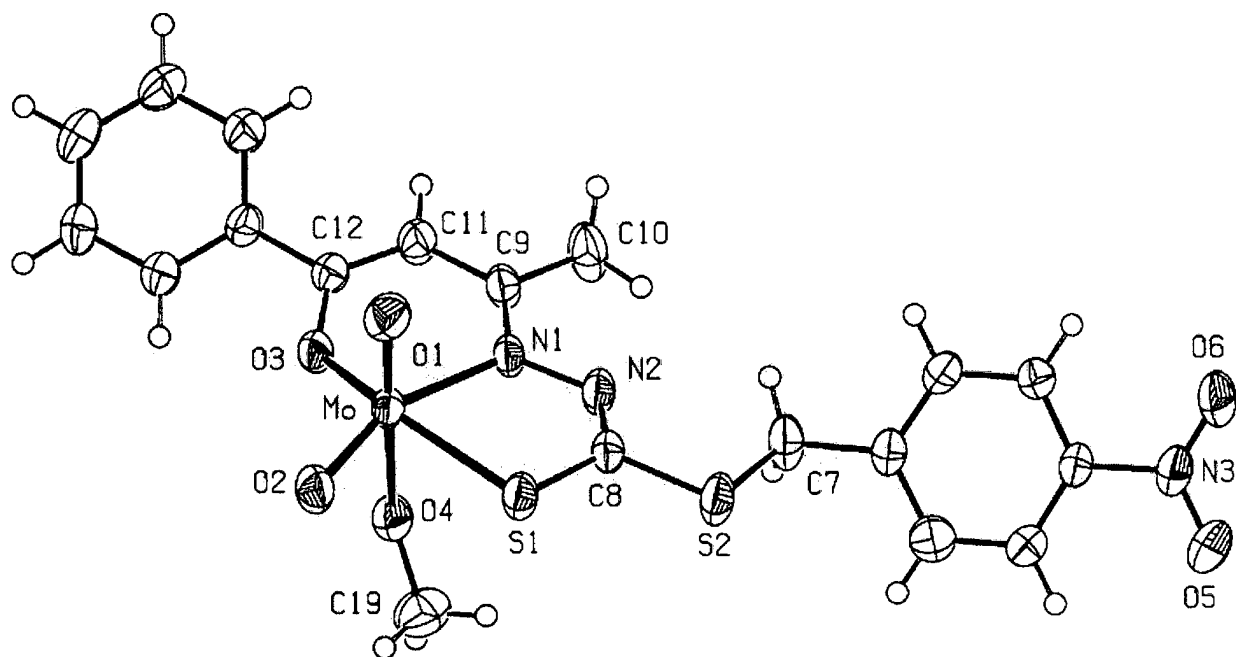


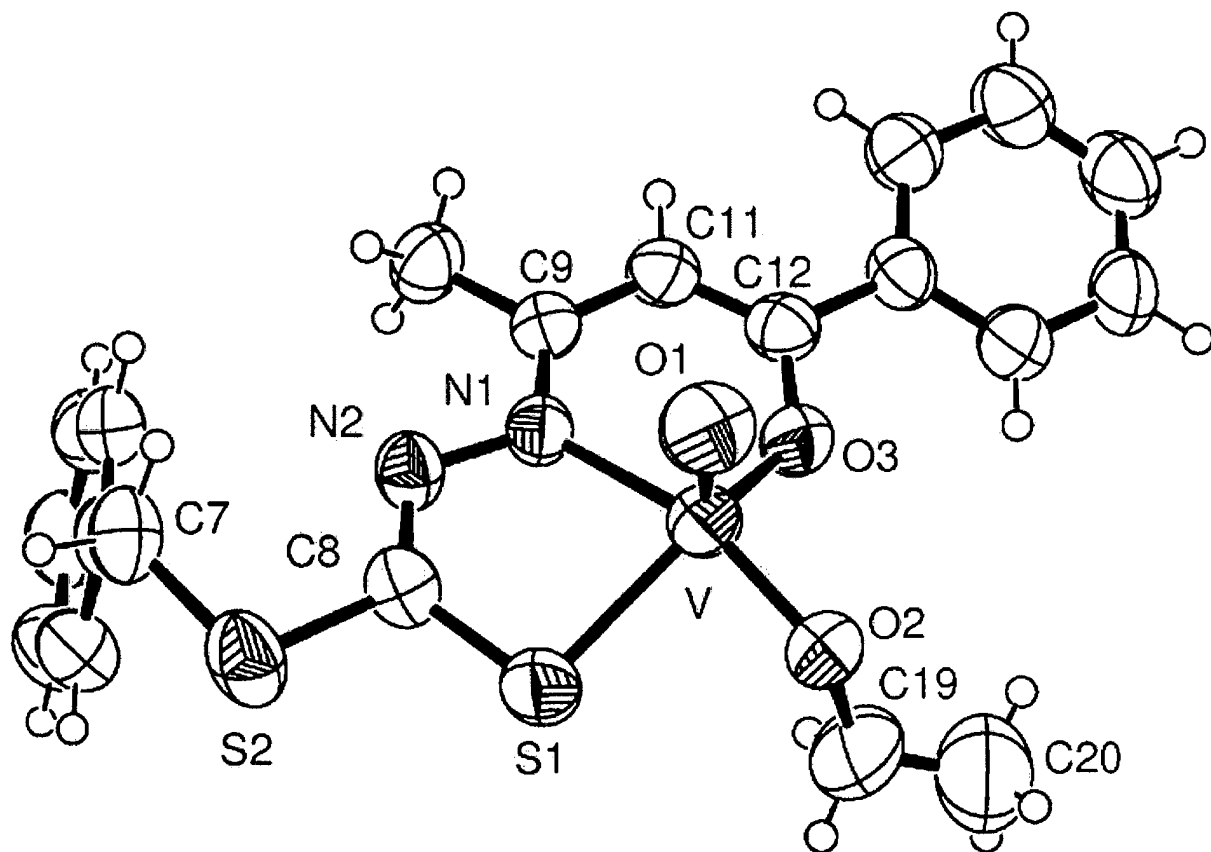
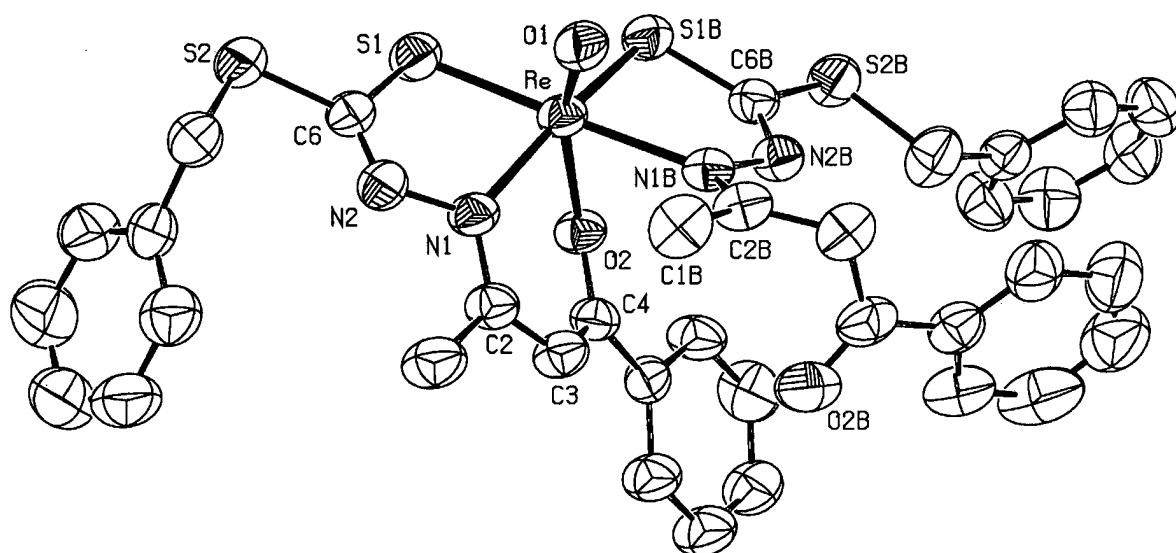
FIGURA 5

FIGURA 6

RESUMO**“PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DE DITIOCARBAZATOS, COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO CONTENDO METAIS DE TRANSIÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS”**

A presente invenção destina-se a processos de obtenção de complexos de coordenação de ditiocarbazatos, complexos de coordenação contendo metais de transição, tais como: do tipo $[M(L)(PR_3)(O)_n(X)_p]$ e/ou do tipo $[M(O)_n(L)(HL)_q(RO(H)_m)_r]$, sendo M, preferencialmente, platina, paládio, vanádio, rênio e/ou molibdênio, $n = 0, 1$ ou 2 , $q = 0$ ou 1 , $p = 0$ ou 1 , $m = 0$ ou 1 , $r = 0$ ou 1 , X = haletos e L = ânion de ditiocarbazato, oriundo da desprotonação de H_2L1 ou H_2L2 , e composições farmacêuticas e/ou veterinárias contendo os ditos complexos de coordenação. Adicionalmente, o presente pedido trata dos usos dos compostos do tipo ditiocarbazatos H_2L1 e H_2L2 e seus complexos de coordenação na preparação de medicamentos, indicados como agentes quimioprolifáticos, capazes de inibir o crescimento do parasito *Trypanosoma cruzi*, no tratamento da doença de Chagas em humanos e/ou animais.